

СЕРУМСКА АНТИТЕЛА НА ГАНГЛИОЗИД *GM1* И *CAMPYLOBACTER JEJUNI* КОД БОЛЕСНИКА СА ГИЉЕН-БАРЕОВИМ СИНДРОМОМ

Ивана БАСТА¹, Љубица ШУТУРКОВА², Ана ВУЈИЋ¹, Стојанка АЛЕКСИЋ³, Ана ПОЦЕВА²,
Александра ПАШКОСКА², Катерина МИЛЕНКОВА², Рајко ТРИКИЋ¹, Слободан АПОСТОЛСКИ¹

¹Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд; ²Фармацеутски факултет, Скопље,
Република Македонија; ³Бактериолошко одељење, Институт за хигијену, Хамбург, Немачка

КРАТАК САДРЖАЈ

Гиљен-Бареов (*Guillain-Barré*) синдром (*GB*) је акутна имунски посредована неуропатија, полирадикулонеуритис, коју одликују симетричне парализе мишића екстремитета које су нагло настале, угашени мишићни рефлеси и албуминоцитолошка дисоцијација у цереброспиналној течности. Последњих година је забележена хетерогеност *GB* синдрома и дефинисано више нових варијанти, од којих је најважнији аксонални *GB* синдром удружен с антителима против ганглиозида *GM1*. Утврђена је и посебна улога *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) у индукцији аксоналног облика *GB* синдрома. Циљ рада је био да се испитају учесталост претходне инфекције са *C. jejuni* код болесника са *GB* синдромом, удруженост с антителима против ганглиозида *GM1* и дистрибуција ових антитела у односу на клиничке облике болести. Испитано је 17 болесника са *GB* синдромом код којих је облик болести утврђен помоћу налаза клиничких тестова, електрофизиолошких испитивања и лабораторијских анализа крви и цереброспиналне течности. Антитела против флагеларног протеина молекуларне тежине 63 *kDa* изолованог из *C. jejuni* серотипа 0:19 одређивана су *ELISA* и *Western blot* методима, а антитела против ганглиозида *ELISA* методом. У односу на тежину болести, код два болесника се задржала способност самосталног ходања, пет болесника је ходало само уз помоћ, код седам болесника се изгубила било какву могућност ходања, док је код два болесника била потребна и асистирани вентилација. Код пет болесника (29%) је дијагностикована парализа мишића, док је код дванаест болесника (71%) забележен и објективни губитак сензибилитета. Код 11 болесника (65%) су били захваћени и кранијални живци, а код девет болесника (53%) су се јавили знаци поремећаја аутономних функција. Електромиографским испитивањем код шест болесника (35%) је утврђена примарно аксонална, преобладајно моторна, а код 11 болесника (65%) демиелинизациона сензоримоторна неуропатија. Албуминоцитолошка дисоцијација је била изражена протеинорахијом од 0,47 до 3,88 *g/l*. Код 12 болесника (70,5%) је утврђена претходна инфекција са *C. jejuni* позитивним серумским антителима на флагеларни протеин *C. jejuni*, а код 15 болесника (88%) су откривена серумска антитела на ганглиозид *GM1*. Код 12 болесника (70,5%) је утврђено удружено присуство обе врсте антитела. У односу на облик болести, анти-*C. jejuni* антитела су утврђена код осам од 11 болесника са демиелинизационим (73%) и код четири од шест болесника с аксоналним *GB* синдромом (66,6%). Повишен титар анти-*GM1* антитела је утврђен код свих шест болесника с аксоналним и код девет болесника са демиелинизационим *GB* синдромом (82%). Удружено присуство *IgG* анти-*GM1* и *IgG* анти-*C. jejuni* антитела је откривено код четири болесника с аксоналним (66,6%) и осам болесника са демиелинизационим *GB* синдромом (73%). Битне одлике испитаника биле су: велика учесталост претходне инфекције са *C. jejuni*, велика учесталост анти-*GM1* антитела и једнако честа удруженост анти-*C. jejuni* и анти-*GM1* код аксоналног и демиелинизационог облика *GB* синдрома.

Кључне речи: Гиљен-Бареов (*Guillain-Barré*) синдром; анти-*GM1* антитела; *Campylobacter jejuni*

УВОД

Гиљен-Бареов (*Guillain-Barré*) синдром (*GB*) је акутна аутоимунска запаљењска неуропатија са наглим почетком симетричних слабости мишића и парализа које се развијају током прве четири недеље од почетка болести [1]. Угашени мишићни рефлеси и албуминоцитолошка дисоцијација су типичне одлике ове болести. У зависности од основних патолошких промена на периферним живцима, разликују се демиелинизациони и аксонални облик *GB* синдрома [2]. Класични, демиелинизациони облик је знатно чешћи (85%), доводи до парализа проксималних и дисталних мишића са кулминацијом у прве две-три недеље од почетка болести, често захвата кранијалне живце, даје благо оштећење сензибилитета и одликује се спорим брзинама провођења кроз периферне живце [3]. Знатно ређи, аксонални облик болести (10%) има наглији почетак и бржи развој дисталних атрофија и парализа, са врхунцем развоја у првој недељи од почетка болести, без оштећења кранијалних живаца и сензибилитета и с нормалним или благо успореним брзинама провођења [4].

Овај моторни облик *GB* синдрома најчешће настаје после инфекције са *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) [5] а одликује се присуством серумских антитела на ганглиозид *GM1* [6]. Патогенетски механизам укључује молекуларну мимикрију између карбохидратних епитопа липополисахарида *C. jejuni* серотипа 0:19 и неуроналног ганглиозида *GM1* [7].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита присуство антитела на флагеларни протеин *C. jejuni* 0:19 и антитела на ганглиозид *GM1* (анти-*GM1*) код болесника са Гиљен-Бареовим синдромом.

МЕТОД РАДА

У студију је укључено 17 болесника – седам мушкараца (41%) и десет жена (59%) – са *GB* синдромом код којих је облик болести утврђен помоћу налаза клиничких тестова, електрофизиолошких испити-

вања и лабораторијске анализе периферне крви и цереброспиналне течности (ЦСТ) према прихваћеним дијагностичким критеријумима [8]. Болесници су лечени у Институту за неурологију Клиничког центра Србије у Београду у периоду од 1998. до 2000. године, и то првог месеца од почетка болести. Болесници су били старости од 16 година до 71 године (просечно 37 година). Током болничког лечења редовно су обављани контролни прегледи с посебним освртом на функцију кранијалних живаца, стање грубе снаге мишића, поремећај сензибилитета и функцију аутономног нервног система. Тежина болести и исход су процењивани применом модификоване скале онеспособности [9]: 1 – очувана способност самосталног ходања; 2 – способност ходања уз нечију помоћ или употребу помагала; 3 – немогућност ходања, везаност за постељу; 4 – немогућност дисања, потреба за асистираним вентилацијом; 5 – смртни исход.

Код свих болесника је спроведено дијагностичко конвенционално електромиографијско (ЕМНГ) испитивање. Концентричним игленим електродама су испитани акциони потенцијали у стању мировања и вољној активности дисталних и проксималних мишића горњих и доњих екстремитета. Моторне брзине провођења су испитане за *n. ulnaris* и *n. medianus* (на рукама) и *n. peroneus* (на ногама), а антидромно мерење брзина провођења за сензитивне живце за *n. ulnaris* и *n. medianus* (на рукама) и *n. suralis* (на ногама). Извршено је мерење дисталне латенције моторних живаца и *F*-талас латенције, као и мерење амплитуде и трајање евоцираних моторних и сензитивних потенцијала површним електродама. На основу ЕМНГ налаза издвојене су две основне групе болесника. Код болесника с аксоналним, преобладајућим моторним *GB* синдромом дијагностикована је денервација мишића са фибрилацијама и позитивним оштрим таласима уз нормалне или благо смањене моторне брзине провођења и нормалне дисталне латенције [10]. Код болесника са демиелинизационим обликом *GB* синдрома уочени су: спора моторна и сензитивна брзина провођења, продужење дисталне латенције и *F*-талас латенције моторних живаца и блокови провођења. Болесници код којих су утврђени знаци примарне демиелинизационе неуропатије са секундарним знацима аксонске дегенерације класификовани су у групу болесника са демиелинизационим обликом *GB* синдрома [11]. Комбиновањем клиничких и електрофизиолошких критеријума болесници су класификовани у групу сензоримоторног и у групу преобладајућег моторног облика *GB* синдрома.

Лумбална пункција, цитобиохемијски преглед ЦСТ и изоелектрично фокусирање ЦСТ и серума извршени су две-три недеље од почетка болести код свих болесника. Имунолошким испитивањем серума су одређивани: нуклеусна антитела (*ANA*), анти-дДНК, антинеурофилцитоплазматска антитела (*ANCA*), циркулишући имунски комплекси, *C*-реактивни протеин и реуматоидни фактори. Вирусолошка испитивања су обухватила тестирање серума на цитомегаловирус (*CMV*), *HIV1* и *HIV2*, Епштајн-Баров (*Epstein-Barr*) вирус (*EBV*), хепатитис А, хепатитис В и хепатитис С.

Серуми свих болесника су тестирани на присуство *IgG*, *IgM* и *IgA* антитела на 63 *kDa* флагеларни протеин *Campylobacter jejuni* серотип 0:19 методима *ELISA* и *Western blot* [12], као и на *IgM* и *IgG* антитела на ганглиозид *GM1 ELISA* методом [13].

За евалуацију статистичке значајности разлика учесталости две категорије атрибутивних обележја једне групе коришћен је χ^2 -тест у виду теста слагања, а за процену значајности разлике учесталости дихотомних градијација обележја посматрања два мала независна узорка коришћен је Фишеров тест.

РЕЗУЛТАТИ

Код 13 болесника (76,5%) је забележена инфекција која је претходила појави *GB* синдрома. Међу њима, два болесника (15,4%) су имала дијареју, девет болесника (69,2%) респирациону инфекцију а друга два болесника (15,4%) обе наведене инфекције. Латентни период од настанка инфекције до појаве неуролошких симптома је био од четири до 46 дана (у просеку, 14 дана). Највећи број болесника (65%) је примљен у болницу током првих седам дана од појаве симптома неуролошке болести. Болесници код којих је претходила инфекција гастроинтестиналног тракта су статистички значајно раније упућени на болничко лечење (у просеку, четвртог дана), у односу на остале болеснике, који су примљени у болницу, у просеку, четрнаестог дана од почетка симптома неуролошке болести ($p < 0,05$).

При пријему у болницу, у односу на скалу онеспособности, три болесника (18%) су имала скор 1 (самостално ходање), седам болесника (41%) је имало скор 2 (ходање уз помоћ), а седам испитаника (41%) је имало скор 3 (немогућност ходања). Ниједан болесник није захтевао асистирани вентилацију и није било смртог исхода. За време највеће изражености симптома болести код два болесника (12%) се задржала способност самосталног ходања (скор 1), пет испитаника (29%) је ходало уз нечију помоћ или помагало (скор 2), седам болесника (41%) је било везано за постељу (скор 3), а код два болесника (12%) је била потребна примена асистирани вентилације (скор 4). Преобладајућа дистална слабост мишића је забележена код седам болесника (41%), преобладајућа проксимална слабост мишића код четири (23,5%), а општа слабост мишића код шест болесника (35,5%). На парестезије се жалило 16 испитаника (94%), од којих је седам (41%) осећало и бол. Објективно оштећење сензибилитета је утврђено код 12 болесника (71%). Захваћеност кранијалних нерава је забележена код 11 болесника (65%), од којих је код шест (55%) дијагностикован демиелинизирајући облик болести, а код пет болесника (45%) аксонални облик болести. Код девет болесника (53%) је дијагностикована аутономна дисфункција у виду тахикардије и хипертензије.

Албуминоцитолошка дисоцијација у ЦСТ је утврђена код свих болесника. Концентрација беланчевина у ЦСТ је била од 0,47 до 3,88 *g/l* (средња вредност 1,61 *g/l*), док је број ћелија био нормалан (мањи од 5/*mm*³). Код једног болесника су изоелектричним фокусирањем утврђене олигоклоналне *IgG* траке у

ЦСТ, а код другог паралелне олигоклоналне IgG траке у ЦСТ и серуму.

Вредност С-реактивног протеина је била повећана код 35% болесника, а циркулишућих имунских комплекса код 29% болесника. Код једног болесника је забележен повишен титар антитела на EBV, а код четири болесника (24%) повишен титар IgG антитела на CMV.

Антитела на 63 kDa флагеларни протеин *C. jejuni* су била позитивна код 12 болесника (71%), чиме је потврђена претходна инфекција са *C. jejuni*. Код 15 болесника (88%) су откривена серумска IgG антитела на ганглиозид GM1. Код 12 болесника (71%) је забележено удружено испољавање обе врсте антитела.

ЕМНГ испитивањем је код шест болесника (35%) дијагностикована аксонална преобладајућа моторна неуропатија, а демјелинизациони сензоримоторни облик болести је утврђен код 11 испитаника (65%).

Почетку болести је претходила инфекција са бактеријом *C. jejuni* код 12 болесника (71%), од којих је код четири (33%) дијагностикована аксонална, преобладајућа моторна неуропатија, а код осам болесника (67%) је утврђен демјелинизациони сензоримоторни облик болести. Дијареја је, међутим, забележена само код једног болесника са антителима на *C. jejuni*. Десет болесника из ове групе (91%) се жалило на парестезије, односно на бол пре појаве слабости мишића, а код седам болесника (64%) је забележен и објективан поремећај сензибилитета. Слабост је била најизраженија у дисталним групама мишића. Највећи број болесника (36%) је у најтежој фази болести био непокретан (скор 3), а овој групи су припадала и два болесника код којих је примењена асистирана вентилација (скор 4).

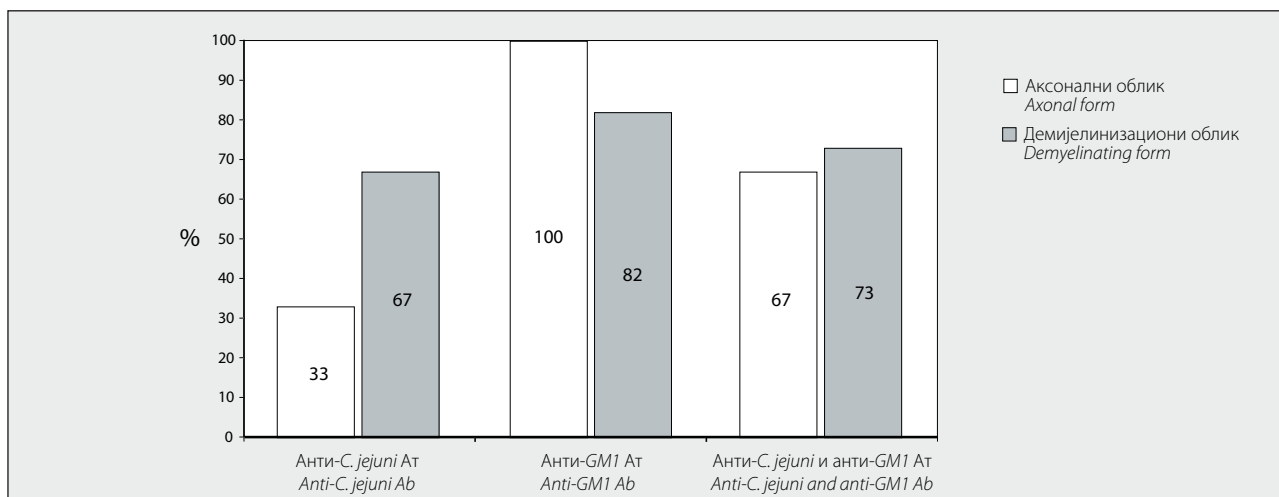
Повишен титар анти-GM1 антитела је утврђен код 15 болесника (88%), и то код свих шест болесника с аксоналном преобладајућом моторном неуропатијом и код девет болесника (82%) са демјелинизационим сензоримоторним обликом болести. Истовремено присуство анти-GM1 и анти-*C. jejuni* антитела је забележено код 12 болесника (71%), и то код четири болесника с аксоналним (67%) и осам болесника са демјелинизационим обликом GB синдрома (73%).

Код свих болесника са позитивним налазом антитела на *C. jejuni* такође је утврђен и повишен титар анти-GM1 антитела (Графикон 1).

ДИСКУСИЈА

Овим радом су представљене клиничке, електрофизиолошке и имунолошке особености групе од 17 болесника код којих је дијагностикован GB синдром и који су лечени током двогодишњег периода. За разлику од стандардних клиничких и електрофизиолошких одлика, имунолошке особености ових болесника су донекле одступале од резултата објављених у литератури. Код две трећине наших болесника је забележена инфекција, у просеку 14 дана пре појаве симптома неуролошке болести. Најчешће је забележена серопозитивност за претходну инфекцију са *C. jejuni* (71%), нешто ређе за инфекцију са CMV (24%), а само код једног болесника за претходну инфекцију са EBV. Ови подаци одговарају резултатима других студија, према којима почетку GB синдрома претходе инфекција горњих респирационих путева, гастроинтестиналног тракта, хируршка интервенција или имунизација [14, 15]. Инфективни агенс ретко бива изолован, али је најчешће забележена претходна инфекција са CMV, EBV, варицелом зостер, хепатитисом А и В, HIV и микоплазмом. Од бактеријских инфекција, најчешће је као узрочник изолован *C. jejuni*, широко распрострањена Грам-негативна бактерија.

Ретроспективне студије у западноевропским земљама и Сједињеним Америчким Државама су показале да инфекција са *C. jejuni* претходи неуролошким симптомима код трећине болесника са GB синдромом [16, 17]. У популацији болесника северне Кине учесталост претходне инфекције са *C. jejuni* је много већа – чак 76% код болесника с акутним моторним аксоналним обликом, односно 42% код болесника с акутним запаљењским демјелинизационим обликом GB синдрома [18]. Скорашња међународна студија је показала да инфекција са *C. jejuni* претходи код 23%, са CMV код 8%, а са EBV код 2% болесника са GB синдромом [18]. Редослед учесталости инфективних агенса који претходе GB синдрому код



ГРАФИКОН 1. Присуство анти-*Campylobacter jejuni* и анти-GM1 антитела код болесника са Гиљен-Бареовим синдромом.

GRAPH. 1. The presence of antibodies to *Campylobacter jejuni* and antibodies to ganglioside GM1 in patients with Guillain-Barré syndrome.

наших испитаника је у складу са подацима из литературе, а знатно већа учесталост код наших болесника се може објаснити малим узорком испитаника.

У време када су симптоми болести били најизраженији, највећи број наших болесника (41%) је био везан за постелењу услед парализације или квадриплегије, што је у складу са резултатима испитивања учесталости тешких клиничких облика болести (47%) код болесника које су описали Хјуз (*Hughes*) [2] и Винер (*Winer*) и сарадници [14]. Асистирана вентилација је примењена код два наша болесника с респирационом инсуфицијенцијом (12%), и ова учесталост је такође у складу са подацима објављеним у литератури (12-23%) [15, 18]. Код наших болесника је учесталост парестезија била веома висока (94%), као и објективно смањење сензибилитета по типу чарапа и рукавица (71%), што је у другим истраживањима забележено код око 50% болесника [18]. Учесталост бола је била мања (41%) од оне која је описана у истраживањима која су спроведена на великом броју испитаника (85%) [19]. Код 11 наших болесника (65%) дијагностикована је захваћеност кранијалних нерава, што је подједнако било заступљено и код болесника са демиелинизационим и код болесника с аксоналним обликом *GB* синдрома. Овај податак је у складу с резултатима испитивања учесталости оштећења кранијалних живаца (45-75%) до којих су дошли други аутори [20], али се не слаже са преобладавањем дистрибуцијом афекције кранијалних живаца код болесника са демиелинизационим обликом болести [21]. Учесталост аутономних дисфункција код наших болесника (53%) у складу је са подацима из литературе [22]. Када су у питању електрофизиолошке одлике, код већег броја наших испитаника дијагностикован је демиелинизациони преобладавањем моторни облик болести (65%), док је код осталих испитаника утврђен аксонални облик болести (35%), што је у складу са налазима других аутора [21].

Код наших болесника је забележена необично велика учесталост серумских *IgG* антитела на ганглиозид *GM1* (88%). У групи од 34 болесника Кувабара (*Kuwabara*) и сарадници [23] су код 16 испитаника (47%) забележили *IgG* анти-*GM1* антитела. Код свих шест наших болесника с аксоналним преобладавањем моторним обликом болести утврђена су серумска *IgG* анти-*GM1* антитела, али су она откривена и код девет од 11 болесника (82%) са демиелинизационим обликом болести. Код свих болесника који су серопозитивни на анти-*C. jejuni* антитела истовремено су утврђена и серумска анти-*GM1* антитела. Стање ових болесника је одликовала тешка клиничка слика, са преобладавањем дисталном атрофијом и слабости мишића, док је код два болесника забележена и респирациона инсуфицијенција. Код четири болесника из ове групе дијагностикован је аксонални моторни облик болести, док је код осталих осам болесника утврђен демиелинизациони сензоримоторни облик *GB* синдрома.

Резултати нашег рада су великим делом у складу с резултатима истраживања која су покушала да укажу на корелацију између клиничких, електрофизиолошких, имунолошких налаза и специфичне инфекције која је претходила почетку болести [21]. Према

студији данске групе за *GB* синдром [21], аксонални моторни облик болести одликују: претходна инфекција са *C. jejuni*, већа учесталост повећаног титра серумских *IgG* анти-*GM1* антитела, брз развој дисталних мишићних парализа и поштеђеност кранијалних нерава. Демиелинизациони облик *GB* синдрома одликују: удруженост са претходним инфекцијама респирационог тракта, најчешће узрокованим са *CMV*, ретка удруженост са анти-*GM1* антителима, значајан испад сензибилитета и честа захваћеност кранијалних живаца [21]. Наша истраживања су потврдила удруженост моторног аксоналног облика *GB* синдрома с анти-*C. jejuni* и анти-*GM1* антителима, али је, за разлику од података у литератури, код болесника с овим обликом болести забележена захваћеност кранијалних нерава, док је код болесника са демиелинизационим обликом болести утврђена значајна учесталост анти-*GM1* антитела и претходне инфекције са *C. jejuni*. Могућност удружености демиелинизационог облика *GB* синдрома и анти-*GM1* антитела су запазили и други аутори [23].

Резултатима истраживања не искључујемо значај претходне инфекције са *C. jejuni* у индукцији и демиелинизационог облика *GB* синдрома, што је наглашено и у студији Хадена (*Hadden*) и сарадника [24]. Анализом *IgG* супкласа анти-*GM1* антитела показано је да су анти-*GM1* антитела супкласе *IgG1* индукована са *C. jejuni* и удружена с аксоналним моторним обликом *GB* синдрома, док су антитела супкласе *IgG3* индукована респирационим инфекцијама и удружена са демиелинизационим обликом *GB* синдрома [25]. Један инфективни агенс може изазвати настанак различитих облика *GB* синдрома, што указује на значај интеракције инфективног агенса са имунским системом домаћина. За болеснике са *GB* синдромом и претходном инфекцијом са *C. jejuni* доказан је механизам молекуларске мимикрије у индукцији болести. Показано је да анти-*GM1* антитела болесника са неуропатијама укрштено реагују са липополисахаридом бактерије *C. jejuni*, препознајући заједнички карбохидратни епитоп *Gal(β1-3)GalNAc* [26]. Идентификацијом *Gal(β1-3)GalNAc* позитивних гликопротеина у Ранвијеровом нодусу периферних нерава објашњено је настајање блокова провођења под дејством анти-*GM1* антитела [27]. Овај епитоп је добијен из липополисахарида *C. jejuni* серотип *PEN19* који је изолован из столице болесника оболелих од *GB* синдрома [28]. Каснијим истраживањима је показана могућност индукције синтезе анти-*GM1* антитела имунизацијом експерименталних животиња са липополисахаридом *C. jejuni* [7, 29], као и индукција анималног модела аксоналног моторног облика *GB* синдрома имунизацијом са ганглиозидом *GM1* [30].

ЗАКЉУЧАК

Овим радом је указано на високу значајност инфекције са бактеријом *C. jejuni* у индукцији Гиљен-Бареовог синдрома удруженог с антителима на ганглиозид *GM1*. Ова значајност је скоро подједнако заступљена код болесника с аксоналним и код болесника са демиелинизационим обликом болести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asbury AK, Arnason BG, Adams DR. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. *Medicine* 1969; 48:173-215.
2. Hughes RAC. The concept and classification of Guillain-Barré syndrome and related disorders. *Rev Neurol* 1995; 151:291-4.
3. Arnason BGW, Soliven B. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al, editors. *Peripheral neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p.1437-97.
4. McKhan GM, Cornblath DR, Ho TW, et al. Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in Northern China. *Lancet* 1991; 338:593-7.
5. Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, et al. Campylobacter jejuni infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:1374-9.
6. Gregson NA, Rees JH, Hughes RAC. Reactivity of serum IgG anti-*GMI* ganglioside antibodies with the lipopolysaccharide fractions of Campylobacter jejuni isolates from patients with Guillain-Barré syndrome (*GBS*). *J Neuroimmunol* 1997; 73:28-36.
7. Wirguin I, Briani C, Suturkova LJ, et al. Induction of anti-*GMI* ganglioside antibodies by Campylobacter jejuni lipopolysaccharides. *J Neuroimmunol* 1997; 78:138-42.
8. Asbury AK, Arnason BGW, Karp HR, McFarlin DE. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1998; 3:565-6.
9. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A double-blind, sham-controlled, crossover study. *Brain* 1996; 119:1055-66.
10. Brown WF, Feasby TE, Hahn AF. Electrophysiological changes in the acute „axonal” form of Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1993; 16:200-5.
11. Bohlega SA, Stigsby B, Haider A, McLean D. Guillain-Barré syndrome with severe demyelination mimicking axonopathy. *Muscle&Nerve* 1997; 20:514-6.
12. Lange D, Aleksic S, Kassubek J, et al. Detection of antibodies against Campylobacter jejuni serogroup 0:19 purified flagellar protein in a patient with Guillain-Barré syndrome. *Zent Bl Bacteriol* 1999; 289:429-44.
13. Basta I. Značaj antigangliozidnih i antisulfatidnih antitela u neuromišićnim bolestima [magistarski rad]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2002. p.36-7.
14. Winer JB, Hughes RAC, Anderson MJ, et al. A prospective study of acute idiopathic neuropathy. II. Antecedent events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 551:613-8.
15. The Italian Guillain-Barré Study Group. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome: A multicenter prospective study of 297 patients. *Brain* 1996; 119:2053-61.
16. Enders U, Karch H, Toyka KV, et al. The spectrum of immune responses to Campylobacter jejuni and glycoconjugates in Guillain-Barré syndrome and in other neuroimmunologic disorders. *Ann Neurol* 1993; 34:136-44.
17. Jakobs BC, van Doorn PA, Schmitz PIM. Campylobacter jejuni infections and anti-*GMI* antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1996; 40:181-7.
18. Ho TW, Mishu B, Li CY, et al. Guillain-Barré syndrome in Northern China: Relationship to Campylobacter jejuni and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995; 118:597-605.
19. Moulin DE, Hagen N, Feasby TE, et al. Pain in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1997; 48:328-31.
20. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326:1130-6.
21. Visser LH, van der Meché A, van Doorn A. A Guillain-Barré syndrome without sensory loss (acute motor neuropathy): A subgroup with specific clinical, electrodiagnostic and laboratory features. *Brain* 1995; 118:841-7.
22. Truax BT. Autonomic disturbances in Guillain-Barré syndrome. *Semin Neurol* 1984; 4:462-8.
23. Kuwabara S, Yuki N, Koga M, et al. IgG anti-*GMI* antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1998; 44:202-8.
24. Hadden RDM, Karch H, Hartung HP, et al. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001; 56:758-65.
25. Koga M, Yuki N, Hirata K, et al. Anti-*GMI* antibody IgG subclass. A clinical recovery predictor in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2003; 60:1514-8.
26. Wirguin I, Suturkova-Milosevic LJ, Della-Latta, et al. Monoclonal IgM antibodies to *GMI* and asialo-*GMI* in chronic neuropathies cross-react with Campylobacter jejuni Lipopolysaccharides. *Ann Neurol* 1994; 35:698-703.
27. Apostolski S, Sadiq SA, Hays A, et al. Identification of Gal(β1-3)GalNAc bearing glycoproteins at the Nodes of Ranvier in peripheral nerve. *J Neurosci Res* 1994; 38:134-41.
28. Yuki N, Handa S, Tai T, et al. Ganglioside-like epitopes of lipopolysaccharides from Campylobacter jejuni (PEN 19) in three isolates from patients with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 1995; 130:112-6.
29. Ang CW, Endtz HPh, Jacobs BC, et al. Campylobacter jejuni pipopolysaccharides from Guillain-Barré syndrome patients induce IgG anti-*GMI* antibodies in rabbits. *J Neuroimmunol* 2000; 104:133-8.
30. Yuki N, Yamada M, Koga M, et al. Animal model of axonal Guillain-Barré syndrome induced by sensitization with *GMI* ganglioside. *Ann Neurol* 2001; 49:712-20.

ANTIBODIES TO GANGLIOSIDE GM1 AND CAMPYLOBACTER JEJUNI IN PATIENTS WITH GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME

Ivana BASTA¹, Ljubica ŠUTURKOVA², Ana VUJIĆ¹, Stojanka ALEKSIĆ³, Ana POCEVA², Aleksandra PAŠKOSKA², Katerina MILENKOVA², Rajko TRIKIĆ¹, Slobodan APOSTOLSKI¹

¹Institute of Neurology, Clinical Center of Serbia, Belgrade; ²School of Pharmacy, Skopje, Republic of Macedonia; ³Department of Bacteriology, Institute of Hygiene, Hamburg, Germany

ABSTRACT

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an acute immune mediated neuropathy, polyradiculoneuritis, characterized by rapid onset of symmetric extremity muscle paralysis, areflexia and albuminocytological dissociation in the cerebrospinal fluid (CSF). Recently, the heterogeneity of GBS has been noticed with definition of several GBS variants. The axonal GBS associated with anti-GM1 antibodies is the most important variant with the specific role of *Campylobacter jejuni* (CJ) in the induction of the disease. The role of our study was to determine the frequency of antecedent infection with CJ in the population of our patients with GBS, the association with anti-GM1 antibodies and the distribution of these antibodies within clinical forms of the disease. The diagnosis of GBS has been established in 17 patients according to clinical, electrophysiological and laboratory (CSF) criteria. The serum antibodies to 63 kDa flagellar protein isolated from CJ serotype 0:19 were determined by ELISA and Western blot and serum anti-GM1 antibodies by ELISA. In relation to the disability score two patients were ambulatory, five were ambulatory with support, seven were bedridden and two patients needed respirator. Five (29%) patients had pure motor, while 12 (71%) had sensorimotor GBS. The cranial nerves were involved in 11 (65%) and 9 (53%) patients had autonomic dysfunction. Electromyoneurography showed primary axonal, predominantly motor neuropathy in 6 (35%) and demyelinating sensorimotor neuropathy in 11 (65%) patients. The CSF

protein content ranged from 0.47 to 3.88 g/L. The antecedent infection with CJ was shown by serum antibodies to CJ flagellar protein in 12 (71%) patients. Fifteen (88%) patients had IgG anti-GM1 antibodies. Twelve (71%) patients had both antibodies. In relation to the clinical form, anti-CJ antibodies were found in 8 (73%) out of 11 patients with demyelinating GBS and in 4 (66.6%) out of 6 patients with axonal GBS. The high titer of anti-GM1 antibodies was found in all patients (100%) with axonal and in 9 (82%) out of 11 patients with demyelinating GBS. The association of IgG anti-CJ and IgG anti-GM1 antibodies was found in 4 (66.6%) out of 6 patients with axonal and in 8 (73%) out of 11 patients with demyelinating GBS. The main features of our patients with GBS were high frequency of antecedent infection with CJ, unusually frequent association with anti-GM1 antibodies, and equally frequent association of anti-CJ and anti-GM1 antibodies in both, axonal and demyelinating GBS.

Key words: Guillain-Barré syndrome; anti-GM1-antibodies; *Campylobacter jejuni*

Slobodan APOSTOLSKI
Institut za neurologiju
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 6, 11000 Beograd
E-mail: aposlob@drenik.net